

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7328480号

(P7328480)

(45)発行日 令和5年8月17日(2023.8.17)

(24)登録日 令和5年8月8日(2023.8.8)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	8/19 (2006.01)	A 6 1 K	8/19
A 6 1 K	33/24 (2019.01)	A 6 1 K	33/24
A 6 1 Q	19/02 (2006.01)	A 6 1 Q	19/02
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00

1 1 1

請求項の数 3 (全7頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-172387(P2018-172387)

(22)出願日 平成30年9月14日(2018.9.14)

(65)公開番号 特開2020-45290(P2020-45290A)

(43)公開日 令和2年3月26日(2020.3.26)

審査請求日 令和3年9月8日(2021.9.8)

前置審査

(73)特許権者 523015068

株式会社 applause Pharma

東京都中央区新川2丁目24番2号 ビ

コービル4階

(73)特許権者 000006183

三井金属鉱業株式会社

東京都品川区大崎1丁目11番1号

(74)代理人 100137338

弁理士 辻田 朋子

(74)代理人 100196313

弁理士 村松 大輔

(72)発明者 川口 恒隆

東京都中央区新川2-24-2 ビコー

ビル4階 株式会社 applause 内

審査官 片山 真紀

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 チロシン - チロシナーゼ反応阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

酸化セリウム粒子を有効成分とし、

前記酸化セリウムが水に分散された形態であり、前記酸化セリウム粒子の平均一次粒子径が100nm以下であり、且つ、分散粒子径が200nm以下である、経口用のチロシン - チロシナーゼ反応阻害剤（ただし、近赤外線遮蔽剤、紫外線遮蔽剤、青色光遮蔽剤、又は放射線遮蔽剤を除く）。

【請求項2】

美白剤である、請求項1に記載のチロシン - チロシナーゼ反応阻害剤。

【請求項3】

医薬である、請求項1又は2に記載のチロシン - チロシナーゼ反応阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、メラニン生成抑制剤に関する。また、本発明は、美白剤、食品用の褐変防止剤にも関する。

【背景技術】

【0002】

従来、美白化粧料の分野や食品保存の分野では、メラニン生成に関わる酵素であるチロシナーゼの活性を阻害する成分の開発が行われている。

近年では、植物から得られる安全性の高い成分が注目され、例えば、ヴィオラセインを有効成分として含有するチロシナーゼ活性阻害剤（特許文献１）、サケ鼻軟骨プロテオグリカンタンパク質分解酵素アクチナーゼEで消化して得られる低分子化プロテオグリカンを有効成分とするチロシナーゼ活性阻害剤（特許文献２）等が報告されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００３】

【文献】特開２０１７－２１０４５１号公報

特開２０１８－１２７４２３号公報

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【０００４】

本発明は、新規なメラニン生成抑制を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【０００５】

本発明者らは、鋭意研究開発を行った結果、酸化セリウム粒子がチロシン－チロシナーゼ反応を阻害することにより、メラニン生成抑制能を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

【０００６】

すなわち、前記課題を解決する本発明は、酸化セリウム粒子を有効成分とする、メラニン生成抑制剤である。

20

【０００７】

また、本発明は、酸化セリウム粒子を有効成分とするメラニン生成抑制を含む、美白剤にも関する。

【０００８】

前記美白剤の形態としては、化粧品又は飲食品が挙げられる。

【０００９】

また、本発明は、酸化セリウム粒子を有効成分とするメラニン生成抑制剤を含む医薬にも関する。

【００１０】

30

また、本発明は、酸化セリウム粒子を有効成分とするメラニン生成抑制剤を含む、食品用の褐変防止剤にも関する。

【発明の効果】

【００１１】

本発明のメラニン生成抑制剤は、チロシン－チロシナーゼ反応を阻害し、メラニン生成を抑制する作用を有する。

従って、本発明のメラニン生成抑制剤を化粧品に用いることで、皮膚の美白に効果を有する。また、本発明のメラニン生成抑制剤を食品に用いることで、食品の褐変防止に効果を有する。

【図面の簡単な説明】

40

【００１２】

【図１】酸化セリウム粒子（商品名ベーシック）の濃度と、チロシナーゼによるメラニン生成の阻害率の関係を示すグラフである。

【図２】酸化セリウム粒子（商品名ベーシックα）の濃度と、チロシナーゼによるメラニン生成の阻害率の関係を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【００１３】

< １ > メラニン生成抑制剤

以下、本発明のメラニン生成抑制剤について説明をする。

本発明のメラニン生成抑制剤は、酸化セリウム粒子を有効成分として含む。

50

【 0 0 1 4 】

酸化セリウム粒子としては、公知のものを用いることができる。

酸化セリウム粒子の製造方法としては、例えば以下の方法が挙げられる。

セリウム塩のモル数の 2 倍量以上であるアルカリ金属の水酸化物やアンモニアの水溶液と、セリウム塩を混合し、セリウムの水酸化物を生成させた後、固液分離と分離した固体部分のエタノール等での洗浄を繰り返し、酸化セリウム粒子（凝集物）を得る方法が挙げられる。

また、超音波照射下で、アルカリ金属の水酸化物やアンモニアの水溶液と、セリウム塩を混合し、セリウムの水酸化物を生成させた後、徐々に約 1 0 0 まで昇温し、熟成させる方法が挙げられる。

酸化セリウム粒子を凝集物として得た場合には、適宜、解膠剤を用いてコロイドを調製して用いることができる。

【 0 0 1 5 】

また、酸化セリウム粒子の表面に他の成分が担持されていてもよい。例えば、特許第 5 9 9 0 3 1 7 号に開示される、酸化セリウム粒子の表面に、白金族金属又は金と、セリウム水酸化物又は酸化物が担持されたものなどを好ましく用いることができる（特許第 5 9 9 0 3 1 7 号公報参照）。

【 0 0 1 6 】

酸化セリウム粒子の平均一次粒子径は、好ましくは 2 0 0 n m 以下、さらに好ましくは 1 5 0 n m 以下、より好ましくは 1 0 0 n m 以下である。

ここで、平均一次粒子径は、例えば透過型電子顕微鏡を用いて、粒子の画像を撮影し、撮影された画像から任意の 1 0 個以上の粒子について測定した直径の平均値として求めることができる。

また、動的光散乱法による散乱スペクトルの解析により行うこともできる。

【 0 0 1 7 】

< 2 > 美白剤

本発明のメラニン生成抑制剤は、チロシン - チロシナーゼ反応を阻害することにより、メラニン生成を抑制する作用を有することから、美白剤とすることができる。

美白剤は、経口的に用いられるもの、外用のものの何れをも含む。美白剤の形態としては、化粧品、飲食品が好ましく挙げられる。

【 0 0 1 8 】

本発明の美白剤の形態としては、分散媒に酸化セリウム粒子を分散させた形態が好ましく挙げられる。

美白剤において、酸化セリウム粒子の含有量は特に制限されないが、好ましくは 5 ~ 5 0 質量%、さらに好ましくは 1 0 ~ 3 0 質量%、より好ましくは 1 0 ~ 2 0 質量%である。このような範囲で酸化セリウム粒子を含有させることにより、組成物の適度な流動性を確保することができる。また、特に化粧品とする場合には、透明性を確保することができる。

【 0 0 1 9 】

本発明の美白剤において、分散媒は特に制限されないが、水を含むことが好ましく、水を主とすることがさらに好ましい。

【 0 0 2 0 】

該美白剤において、酸化セリウム粒子の分散粒子径（二次粒子径）は、好ましくは 4 0 0 n m 以下、さらに好ましくは 2 0 0 n m 以下、より好ましくは 1 6 0 n m 以下である。このような範囲とすることにより、水溶液の高い透明性を実現することが可能となる。

本発明において、分散粒子径とは、堀場製作所製 L B - 5 0 0 など動的光散乱方式粒子径測定装置にて、測定されたメジアン径をいう。

【 0 0 2 1 】

また、組成物の p H は 7 ~ 8 程度とすることが好ましい。酸化セリウム粒子は、上記 p H の範囲においては、粒子表面が負に帯電している。そのため、粒子相互の静電的反発

10

20

30

40

50

力が作用し、水溶液中での粒子の安定化を図ることができる。

【 0 0 2 2 】

尚、水溶液中の酸化セリウム粒子が負電荷を有していることは、酸化セリウム粒子水溶液のゼータ電位を測定することによって確認できる。より具体的には、酸化セリウム粒子水溶液のゼータ電位が - (マイナス) 1 0 m V ~ - (マイナス) 7 0 m V となっている状態に、p H を保持することが好ましい。

【 0 0 2 3 】

本発明の美白剤の剤形は特に限定されず、経口用であっても、外用であってもよい。本発明の美白剤の形態としては、例えば、飲食品や化粧品が好ましく挙げられる。化粧品としては、ローション、クリーム、固形化粧品等が挙げられる。

10

【 0 0 2 4 】

例えば、本発明の美白剤は、水系溶媒を主としたローションタイプの化粧品とすることができる。

この場合、美白剤（化粧品）における油剤の含有量は好ましくは 0 . 1 質量 % 以下、好ましくは 0 . 0 1 質量 % 以下、さらに好ましくは含有しない。

【 0 0 2 5 】

また、このような形態においては、水の含有量は好ましくは 7 0 質量 % 以上、さらに好ましくは 8 0 質量 % 以上である。

また、分散媒における水の含有量は、好ましくは 9 0 質量 % 以上である。

【 0 0 2 6 】

20

本発明の美白剤は、他の任意成分を含んでいることも好ましい。

このような成分として、例えば多価アルコール、水溶性高分子（増粘剤）、糖類などの水溶性成分が好ましい。

また、言うまでもなく種々の有効成分を含有させることもできる。

【 0 0 2 7 】

また、本発明の美白剤は、水系溶媒を主とした飲料とすることができる。

【 0 0 2 8 】

本発明の美白剤は、例えば、酸化セリウム粒子を、溶媒、その他成分に分散させることにより製造することができる。分散の方法としては一般的な方法を用いることができるが、均一分散の観点から、ホモジナイザーを用いる方法、超音波を用いる方法、これらの組み合わせ等が好ましく用いられる。

30

【 0 0 2 9 】

本発明の美白剤は、緩衝剤、分散剤などの成分を更に含んでもよい。

本発明では、例えば、メタリン酸塩を用いることが好ましい。メタリン酸塩としては、例えばメタリン酸ナトリウムが挙げられる。

これにより、酸化セリウム含有組成物を他の原料などと混合して、各機能を有する組成物を調製する際に、p H の影響を受けにくいという効果が得られ、また、分散安定性も向上する。

【 0 0 3 0 】

< 3 > 医薬

40

本発明のメラニン生成抑制剤は、医薬に用いられる賦形剤等で製剤化することで、医薬とすることができる。本発明の医薬は、白斑、黒皮症等の色素疾患の治療のために用いることができる。

医薬における、酸化セリウム粒子の含有量、剤形、その他の成分については、患者の症状などに応じて決定することができるが、前述した美白剤と同様の形態が挙げられる。

【 0 0 3 1 】

< 4 > 食品添加剤

本発明のメラニン生成抑制剤は、食品の褐変を防止するための食品添加剤として用いることができる。

食品としては、果物、きのこ、カニやエビ等の魚介類が挙げられる。本発明の食品添加

50

剤は、酸化セリウム粒子そのものであってもよく、これを、水等の溶媒に分散させ、食品を前記分散液に浸漬したり、前記分散液を食品噴霧させて使用することができる。食品添加剤の剤形は特に限定されず、粉末状、液状等が挙げられる。例えば、酸化セリウム粒子の粉末状固形製剤をそのまま、或いは水等の溶媒に分散させた分散液を、本発明の食品添加剤とすることもできる。

【実施例】

【0032】

以下、本発明について、実施例を示しながらより詳細に説明する。

【0033】

< 1 > 試験 1：メラニン生成抑制率の測定

10

以下の各試料のメラニン生成抑制率を測定した。

【0034】

(1) 試料 1：ベーシック（商品名）（株式会社 Applause 製）

酸化セリウム粒子の表面に、白金族金属又は金と、セリウムの水酸化物又は酸化物が担持された複合粒子（平均一次粒子径：20 nm、平均二次粒子径：150 nm）（特許第 5990317 号公報の実施例 1）

【0035】

(2) 試料 2：ベーシック α（商品名）（株式会社 Applause 製）

酸化セリウム粒子（平均一次粒子径：20 nm、平均二次粒子径：150 nm）

【0036】

20

メラニン生成抑制作用の測定は、以下の方法により行った。

チロシン 0.5 mM を含む水溶液に、前記各試料を種々の濃度で調整し、チロシナーゼ 30 U/mL を添加したのち 10 分後に、475 nm における反応液の吸光度を測定した。また、陰性対照として、試料非添加の水溶液の吸光度も同様に測定した。

【0037】

各試料について、各濃度で添加したときの、各メラニン生成阻害率（％）を、以下の式より求めた。

メラニン生成阻害率（％）＝（1 - 試料添加の水溶液の吸光度 / 試料非添加の水溶液の吸光度）× 100

各濃度におけるメラニン生成阻害率（％）を、図 1、2 に示す。

30

【0038】

これより試料 1 及び試料 2 は、何れもメラニン生成抑制作用を示すことが分かった。

【産業上の利用可能性】

【0039】

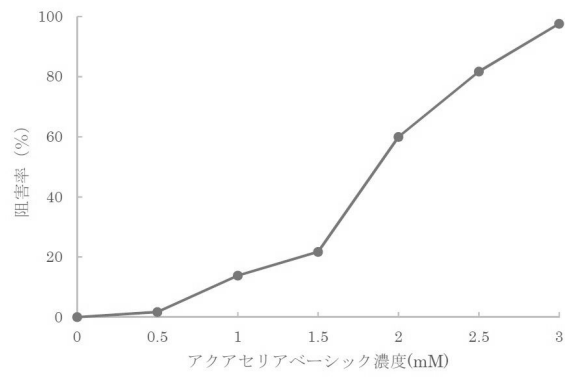
本発明は、美白用の化粧品、色素疾患の治療のための医薬、食品の褐変防止剤に応用できる。

40

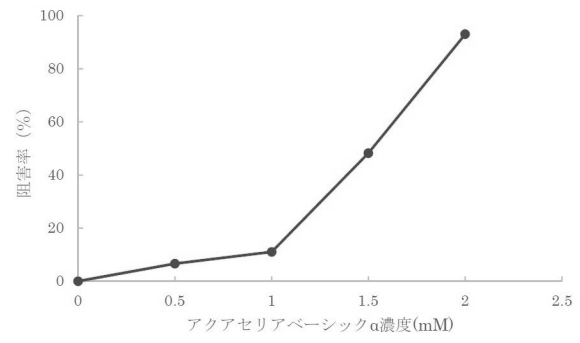
50

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 2 3 L 33/10 (2016.01)

F I

A 2 3 L 33/10

(56)参考文献

特開 2 0 1 6 - 2 0 4 3 6 8 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 4 / 1 2 9 5 5 5 (W O , A 1)
特開 2 0 1 0 - 0 8 9 9 8 9 (J P , A)
特表 2 0 1 3 - 5 1 1 5 1 5 (J P , A)
特表 2 0 0 8 - 5 4 6 8 4 2 (J P , A)
特開 2 0 0 0 - 2 2 9 8 2 8 (J P , A)
特開 2 0 0 0 - 1 2 8 7 6 2 (J P , A)
特開 2 0 0 0 - 3 2 7 3 2 8 (J P , A)
特開平 0 1 - 1 9 0 6 2 6 (J P , A)
特表 2 0 1 8 - 5 0 8 5 6 8 (J P , A)
特表 2 0 1 6 - 5 2 5 9 9 4 (J P , A)
米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 2 0 3 0 8 2 (U S , A 1)
特開平 0 8 - 2 3 1 5 2 0 (J P , A)
韓国公開特許第 1 0 - 2 0 1 0 - 0 0 5 5 3 4 6 (K R , A)
米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 3 1 7 7 1 (U S , A 1)
特表 2 0 1 3 - 5 2 6 5 5 0 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 8 / 0 0 - 9 9、3 3 / 0 0 - 4 4
A 6 1 Q 1 / 0 0 - 9 0 / 0 0
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
A 2 3 B 4 / 0 0 - 9 / 3 4
A 2 3 C 1 / 0 0 - 2 3 / 0 0
A 2 3 D 7 / 0 0 - 9 / 0 6
A 2 3 F 3 / 0 0 - 5 / 5 0
A 2 3 G 1 / 0 0 - 9 / 5 2
A 2 3 J 1 / 0 0 - 7 / 0 0
A 2 3 L 2 / 0 0 - 3 5 / 0 0
A 2 3 P 1 0 / 0 0 - 3 0 / 4 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)